



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Risque thrombotique de la Covid-19

Dès le début de l'épidémie à Sars-CoV-2, des auteurs ont rapporté des cas de maladie thrombo-embolique veineuse associée à l'infection. Depuis, des progrès ont été faits dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu et des recommandations ont été émises par des sociétés savantes pour prévenir les événements thrombo-emboliques au cours de la Covid-19, ce qui a contribué à améliorer la prise en charge des patients.

La Covid-19 est due au Sars-CoV-2, un virus à ARN appartenant à la famille des *bêta*-Coronavirus. Ce virus pénètre dans l'organisme par les voies aériennes et se fixe, par l'intermédiaire de sa glycoprotéine *Spike*, sur les récepteurs ACE2 à la surface des cellules de l'hôte. Or, l'expression d'ACE2 est pléiotrope chez l'homme, ce qui explique la diversité des symptômes cliniques observés.

Au niveau vasculaire, la conséquence de l'infection virale est une activation de la coagulation et des lésions endothéliales, à l'origine de complications thrombotiques, veineuses, artérielles et de thromboses localisées au niveau pulmonaire, proches des états de coagulopathie.

Physiopathologie : des mécanismes complexes

Environ 3 % des patients développent des thromboses artérielles dues à une activation plaquettaire, un état inflammatoire (objectivé par une forte augmentation du fibrinogène plasmatique) et peut-être à un rôle des anticorps anti-phospholipides (APL) [1].

Des thromboses veineuses profondes (TVP) et/ou embolies pulmonaires (EP) sont observées à une grande fréquence : en réanimation, près de 20 % des patients présentent une EP, en dépit d'une anticoagulation. Les mécanismes mis en jeu sont une forte réponse inflammatoire liée à l'orage cytokinique (augmentation du fibrinogène, du facteur VIII, activation de la coagulation et augmentation des interactions entre vaisseaux et plaquettes) et les données autopsiques ont révélé des coagulopathies intrapulmonaires, résultant d'une activation de la coagulation, mais aussi d'une activation cellulaire notamment des leucocytes, et des lésions endothéliales. Ces coagulopathies pulmonaires combinent microévénements thrombotiques et hémorragiques, expliquant également les premiers cas d'hémoptysie observés. Il ne s'agit pas de coagulopathies intra-vasculaires disséminées (CIVD) telles que nous l'entendons classiquement dans les grands sepsis (les monomères de fibrine restent normaux), mais d'activations localisées de la coagulation.

La Covid-19 induit un état prothrombotique majeur du fait :

- d'une activation de la coagulation liée à l'orage cytokinique ;
- d'une diminution de la fibrinolyse ;
- d'une activation endothéliale avec infiltrat inflammatoire, augmentation du facteur Willebrand et de la thrombomoduline soluble procoagulante (associée à un mauvais pronostic) et des lésions endothéliales,
- d'une activation plaquettaire avec forte augmentation de la P-sélectine ;
- de phénomènes de microthromboses et microhémorragies au niveau de l'épithélium pulmonaire.

Chez les patients atteints de Covid-19, nous observons une augmentation globale de la coagulation avec un excès de formation de thrombine, expliquant l'augmentation des phénomènes thrombotiques aux niveaux pulmonaire et périphérique.

D-Dimères et thromboses dans la Covid-19

Les D-dimères sont des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine ; leur augmentation chez les patients infectés par le Sars-CoV-2 est la conséquence du syndrome inflammatoire avec augmentation très importante du fibrinogène chez ces patients, mais aussi de l'action de protéases leucocytaires.

Dès les premières données biologiques en provenance de Wuhan, nous avons noté une augmentation importante de la concentration plasmatique des D-Dimères chez les patients atteints de la Covid-19 [2]. De plus, dans une étude rétrospective de Zhou F *et al*, menée chez 191 patients dont 26 % admis en réanimation avec un taux de mortalité de 48 % (39/54 patients), la concentration en D-dimères était significativement plus élevée chez les patients décédés par rapport aux survivants. Les auteurs avaient déterminé des facteurs de risque de mortalité, parmi lesquels (outre l'âge et le score de gravité Sofa – *Sepsis-related Organ Failure Assessment*), les D-dimères supérieurs à 1 µg/mL (*Odds ratio* = 18,42 (IC95 % : 2,64-128,55, $p=0,0033$)).

L'augmentation des D-dimères peut-elle prédire la survenue d'événements thrombo-emboliques ?

Avant tout, les données issues des études réalisées sont très hétérogènes. Certaines études mettent en évidence une association entre l'augmentation des D-Dimères et celle des événements thrombotiques et/ou de la mortalité ; d'autres ne retrouvent pas de lien.

Toutefois, dans une méta-analyse de 21 études [3] ayant regroupé 6633 patients, de décembre 2019 à août 2020, avec une prévalence globale des thromboses (TVP et EP) de 14,1 % chez les patients atteints de la Covid-19, la concentration plasmatique en D-dimères était plus élevée chez les patients ayant eu une thrombose, comparés à ceux n'ayant pas eu d'événement thrombotique, avec une différence moyenne de 3,26 µg/mL (IC95 % : 2,76 – 3,77). Mais il n'a pas pu être mis en évidence, dans cette méta-analyse, d'association significative entre la concentration plasmatique en D-dimères et le risque thrombotique dans la Covid-19.

Données épidémiologiques

La prévalence des TVP et des EP est importante dans la Covid-19 et environ quatre fois plus élevée chez les patients hospitalisés en réanimation par rapport aux patients en hospitalisation conventionnelle [3], mais là encore, une grande hétérogénéité des données est observée entre les études avec une fréquence d'EP comprise entre 0 et 54 % [4]. Ces différences s'expliquent par l'existence ou non d'une prophylaxie anti-thrombotique (prophylaxie standard ou à doses plus élevées), une stratégie de dépistage systématique ou seulement en cas de signes cliniques, un nombre de patients inclus très variable et l'existence ou non de facteurs de risque de thrombose. Selon une étude strasbourgeoise menée dans quatre services de réanimation chez 150 patients ayant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (Sdra) du à la Covid-19, comparés une cohorte historique, la prévalence de l'EP reste importante, mais moindre (de 11,7 %, avec un *Odds ratio* de 6,2 (IC 95 % : 1,6 – 23,4, $p=0,01$) après appariement

sur d'autres paramètres tels que le sexe, l'âge, le rapport PaO₂/FiO₂, un traitement anticoagulant et le niveau de gravité des patients [5].

À noter également d'autres localisations des thromboses dans la Covid-19 : cérébrales (1,3 à 2,1 %), cardiaques (0 à 8,9 %) et des localisations plus insolites (0,7 à 1,4 % ou jusqu'à 5,4 % dans l'étude de Fraissé *et al* [6]) : ischémies mésentériques, infarctus spléniques, thromboses artérielles périphériques, thromboses de la veine porte.

Risque hémorragique dans la Covid-19

Initialement non évalué, le risque hémorragique doit probablement être pris en compte, mais il reste à préciser. Deux études apportent quelques données préliminaires :

- une étude menée chez 144 patients en réanimation et 256 en hospitalisation conventionnelle, sous prophylaxie anti-thrombotique, a retrouvé 4,8 % d'hémorragies soit 19 patients dont 18 en réanimation, parmi lesquels 9/19 avec un saignement majeur (grade WHO 3-4) dont une hémorragie intracrânienne fatale [7] ;
- une étude chez 92 patients en réanimation a montré 2,1 % d'hémorragies (2/92 hémorragies intracérébrales) [6].

Prophylaxie anti-thrombotique au cours de la Covid-19

Recommandations du Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) pour les patients hospitalisés

Elles sont résumées dans le *tableau 1*.

Recommandations de la Société française de maladies vasculaires pour les patients en hospitalisation conventionnelle ou ambulatoire

Des propositions [9] ont également été émises concernant les patients ambulatoires ou hospitalisés.

Patients restant à domicile

- Mobilité encouragée.
- En cas de réduction de la mobilité associée à (au moins) un facteur de risque (IMC supérieur à 30 kg/m², âge au-delà de 70 ans, cancer en cours de traitement, antécédent thromboembolique veineux personnel, chirurgie majeure de moins de trois mois) : énoxaparine 4 000 UI/j ou daltéparine 5 000 UI/j ou fondaparinux 2,5 mg/j pendant 14 jours. Pas d'adaptation posologique chez les patients obèses.
- Effectuer un bilan avant prescription d'héparine incluant numération formule sanguine, créatininémie et bilan hépatique.

Forme modérée (hospitalisation conventionnelle)

- Pas de dépistage systématique de thrombose par échoDoppler.
- D-dimères inutiles pour guider la prophylaxie anti-thrombotique.
- Thromboprophylaxie habituelle : énoxaparine 4 000 UI/j pendant 14 jours.
- À la sortie d'une hospitalisation : traitement à adapter au cas par cas.

Traitement curatif d'un événement thrombotique chez des patients hospitalisés pour Covid-19

- Traitement aux doses habituelles.
- À la phase aiguë, préférer les HBPM à doses curatives. En effet, des difficultés à anticoaguler de manière efficace certains patients très

inflammatoires avec l'héparine non fractionnée (HNF), même à dose très élevée, ont été constatées.

- Chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault comprise entre 20 et 30 mL/min, utiliser la tinzaparine à la dose de 175 UI/Kg/j en injections sous-cutanées ou l'HNF à doses curatives avec un objectif d'activité anti-Xa comprise entre 0,5 et 0,7 U/mL.
- Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine inférieure à 20 mL/min), seule l'HNF est recommandée, à doses curatives, avec un objectif d'activité anti-Xa comprise entre 0,5 et 0,7 U/mL.

Conclusion

La fréquence des embolies pulmonaires au cours de la Covid-19 est élevée, voisine de 20 %. La physiopathologie des événements thromboemboliques est complexe et reste mal connue, notamment pour les thromboses artérielles. Une prophylaxie anti-thrombotique est proposée chez les patients hospitalisés en l'absence de risque hémorragique, à doses habituelles ou élevées, ainsi que chez les patients à domicile en cas de réduction de la mobilité associée à un facteur de risque. |

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

CAROLE ÉMILE

Biologiste, rédactrice scientifique
Caroleemile@eurofins-biomnis.com

source

D'après les communications de Laurence Camoin-Jau (APHM, Marseille) et Nadine Ajzenberg (hôpital Bichat, Paris) lors des JIB, décembre 2020.

références

- [1] Iba T, Levy JH, Levi M et al. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019 Critical Care Medicine. 2020 ;48(9):1358-64. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458
- [2] Zhou F, Yu T, Du E et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- [3] Nopp S, Moik F, Jilma B et al.. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4(7): 1178-91.
- [4] Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. BJH April 2020. https://doi.org/10.1111/bjh.16727
- [5] Helms J, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 1-10 (2020) doi:10.1007/s00134-020-06062-x.
- [6] Fraissé M, Logre E, Pajot O et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. Critical Care volume 24, Article number: 275 (2020)
- [7] Al Samkari H, Karp Leaf RS, Dzlik WH. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. 2020;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020066520.
- [8] www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/covid-19_gihp-gfht-3_avril_final.pdf
- [9] www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/sfmv_propositions_mtev_covid-19_texte.pdf

Tableau 1. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19.

	Propositions du GIHP et du GFHT
Réanimation	HBPM prophylaxie standard ou fondaparinux* - Si indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m ² : énoxaparine 4 000 UI x 2 - Si fibrinogène > 8 g/L ou D-dimères > 3,0 mg/mL : héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou héparine non fractionnée (HNF) en curatif ; idem si ECMO (extracorporel membrane oxygenation)
Hospitalisation conventionnelle	HBPM prophylaxie standard ou fondaparinux
Ambulatoire	À réévaluer

* Contre-indications : plaquettes < 25 ou 50 G/L ou saignements
D'après [8].